



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

## Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

### **Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Productos con valproato para las convulsiones están contraindicados para la prevención de migrañas en mujeres embarazadas debido a disminución en puntajes de cociente intelectual (IC) en niños expuestos**

#### **Anuncio de seguridad**

El 5 de mayo, 2013, La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) está informando a los profesionales de la salud y a las mujeres, que el medicamento anticonvulsivo denominado valproato sódico y productos relacionados, como el ácido valproico y el divalproex sódico, están contraindicados para las mujeres embarazadas y estas no los deben tomar para prevenir migrañas. En base a la información de un reciente estudio, hay evidencia de que estos medicamentos pueden causar disminución del cociente intelectual o CI (IQ por sus siglas en inglés) en niños cuyas madres los tomaron durante el embarazo.<sup>1</sup> Se añadirá advertencias más firmes contra el uso durante el embarazo en las etiquetas del medicamento, y la categoría de uso de valproato para prevenir migrañas durante el embarazo se cambiará de "D" (el beneficio potencial del medicamento en embarazadas puede ser aceptable a pesar de riesgos potenciales) a "X" (el riesgo de uso en embarazadas claramente es mayor que cualquier posible beneficio del medicamento).

Respecto al uso de valproato en mujeres embarazadas con epilepsia o trastorno bipolar, solo se deben recetar productos con valproato si otros medicamentos no son eficaces para tratar el trastorno o son inaceptables por otras razones. Los productos de valproato seguirán en la categoría "D" de uso durante el embarazo para el tratamiento de la epilepsia y episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Respecto a mujeres en edad reproductiva que no están embarazadas, no deben tomar valproato para tratar ninguna enfermedad a menos que el medicamento sea esencial para el control de un trastorno médico. Todas las mujeres en edad reproductiva que no están embarazadas y que toman valproato deben usar un método eficaz de control de la natalidad.

Los productos con valproato incluyen: valproato sódico (Depacon), divalproex sódico (Depakote, Depakote CP y Depakote ER), ácido valproico (Depakene y Stavzor) y medicamentos genéricos.

Este aviso se basa en los resultados finales del estudio de Efectos de Medicamentos Antiepilépticos en el Desarrollo Neurológico (NEAD por sus siglas en inglés), que muestra que los niños expuestos a productos con valproato mientras su madre estaba embarazada tenían un IC más bajo a los 6 años que niños expuestos a otros medicamentos antiepilépticos (ver Resumen de Datos).<sup>1</sup> La diferencia en el CI promedio entre los niños que habían sido expuestos al valproato y

los que habían sido expuestos a otros medicamentos antiepilépticos variaba entre 8 y 11 puntos, según el medicamento con que se comparaba el valproato.

La FDA comunicó previamente sus conclusiones iniciales sobre el riesgo en un Comunicado de seguridad de junio del 2011. En esa época, la FDA también estaba trabajando con los fabricantes de valproato para que modificaran las etiquetas del medicamento después de que resultados parciales del estudio NEAD mostraron puntajes más bajos en los exámenes cognitivos de niños de 3 años expuestos al valproato, en comparación con niños expuestos a otros medicamentos antiepilépticos.<sup>2</sup>

Las mujeres embarazadas que toman un medicamento con valproato no deben dejar de tomar el medicamento pero deben consultar de inmediato con su profesional de la salud. Suspender el tratamiento con valproato súbitamente puede causar serios problemas médicos y hasta la muerte de la mujer o de su bebé.

No se sabe si hay un periodo específico durante el embarazo en que la exposición al valproato puede ocasionar efectos cognitivos negativos. De manera similar, no se sabe en qué periodo durante el embarazo la exposición tiene menor probabilidad de causar la disminución del CI en niños. Debido a que las mujeres en el estudio NEAD estuvieron expuestas a medicamentos antiepilépticos durante todo el embarazo, no se pudo evaluar si el riesgo de disminución del CI está relacionado con un periodo en particular del embarazo.

La FDA está trabajando con los fabricantes a fin de cambiar las etiquetas de medicamentos para los productos con valproato e incluir esta información actualizada sobre el riesgo. La FDA sigue evaluando la información sobre los riesgos potenciales del uso del valproato durante el embarazo y le brindará al público informes actualizados a medida que haya más información disponible.

La categoría X durante el embarazo significa que los estudios en animales y personas han encontrado evidencia de riesgo fetal y que el riesgo de usar el medicamento en mujeres embarazadas es claramente mayor que cualquier posible beneficio. La categoría D significa que hay evidencia de riesgo para el bebé en base a los datos de los estudios y otras experiencias con personas, pero que es posible que los beneficios potenciales del uso del medicamento en embarazadas sean aceptables a pesar de sus riesgos potenciales.

## **DATOS sobre el Valproato**

- Los productos con valproato cuentan con aprobación para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia, el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y la prevención de migrañas. También se usan para trastornos no mencionados en la etiqueta (usos no aprobados por la FDA), en particular, otros trastornos psiquiátricos.
- Entre los productos con valproato están: valproato sódico (Depacon), divalproex sódico (Depakote, Depakote CP y Depakote ER), ácido valproico (Depakene y Stavzor) y sus genéricos.
- Durante el 2012 en farmacias minoristas ambulatorias se dispensó bajo receta médica a aproximadamente 1.5 millones de pacientes una dosis de ácido valproico y productos derivados, y aproximadamente 22% (341.000 pacientes) del total eran mujeres en edad

reproductiva (13-45 años).<sup>3</sup> Según los datos de la encuesta a médicos realizada en consultorios en el 2012, 57% de todas las menciones de uso del medicamento relacionadas con el ácido valproico y productos derivados en mujeres con potencial reproductivo estaban relacionadas con trastornos episódicos del estado de ánimo, 10% con diagnósticos de trastornos esquizofrénicos, 9% con migraña y 9% con epilepsia y convulsiones recurrentes.<sup>4</sup>

### **Información adicional para pacientes**

- Tomar valproato durante el embarazo puede disminuir el CI de su niño. También hay un mayor riesgo de defectos congénitos si toma valproato durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad reproductiva y está tomando un producto con valproato, debe usar anticonceptivos eficaces.
- Si tiene planes de quedar embarazada o está embarazada y está tomando un producto con valproato, debe hablar de inmediato con su profesional de la salud.
- No deje de tomar los productos con valproato sin hablar con su profesional de la salud. Suspender el tratamiento súbitamente puede causar problemas serios que ponen la vida en peligro. Por ejemplo, la discontinuación repentina del valproato en embarazadas con convulsiones puede producir convulsiones persistentes que pueden causar daño, y hasta la muerte, a la madre y al nonato.
- Consulte con su profesional de la salud sobre cualquier pregunta o preocupación que tenga acerca de los productos con valproato.
- Si queda embarazada mientras toma valproato, hable con su profesional de la salud sobre la inscripción en el registro norteamericano de mujeres embarazadas que usan medicamentos antiepilépticos (NAAED por sus siglas en inglés). El propósito de este registro es recoger información sobre la seguridad de medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. Puede inscribirse en este registro llamando al 1-888-233-2334. Para obtener información adicional sobre el registro, visite <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (información en inglés).
- Hay evidencia de que tomar suplementos de ácido fólico antes de quedar embarazada y durante los primeros meses del embarazo disminuye la probabilidad de tener un bebé con un defecto en el tubo neural.
- Reporte cualquier efecto secundario que tenga a su profesional de la salud y al programa MedWatch de la FDA usando la información en la sección "Contáctenos" en la parte inferior de la página

### **Información adicional para profesionales de la salud**

- No se deben usar productos con valproato en mujeres embarazadas para la prevención de migrañas.
- **Solo** se deben usar productos con valproato en mujeres embarazadas con epilepsia o trastorno bipolar si otros tratamientos no lograron brindar un control adecuado de los síntomas o son inaceptables por otras razones.
- Se debe informar a las mujeres en edad reproductiva acerca del mayor riesgo de disminución del CI en niños expuestos en el útero a productos con valproato.
- No se deben administrar productos con valproato a mujeres en edad reproductiva a menos que el medicamento sea esencial para el control de un trastorno médico. Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato está vinculado a un trastorno que normalmente no está asociado con lesiones permanentes o muerte (como la migraña).

- Las mujeres que están planeando quedar embarazadas deben recibir información respecto a los riesgos y beneficios relacionados con el uso del valproato durante el embarazo, y se deben considerar opciones terapéuticas alternativas para estas pacientes.
- No se sabe si los efectos adversos sobre el CI están asociados con el momento o duración de la exposición al valproato durante el embarazo. Por lo tanto, se debe considerar que la exposición al valproato en cualquier momento del embarazo tiene el resultado potencial de causar la disminución del CI en niños.
- Se debe seguir informando a las mujeres en edad reproductiva que toman valproato sobre el aumento del riesgo de otros serios defectos de nacimiento, de tipo funcional o estructural, en particular, defectos del tubo neural, si el valproato se usa durante el embarazo.
- A las pacientes que toman valproato se les debe recomendar de forma rutinaria el consumo de suplementos nutricionales de ácido fólico antes de la concepción y durante el embarazo, pues los estudios en la población en general muestran que el consumo de suplementos de ácido fólico antes de la concepción y durante los primeros meses de embarazo, reduce el riesgo de defectos del tubo neural.
- Para recoger información sobre los efectos en útero por la exposición al valproato, los médicos deben alentar a sus pacientes embarazadas que toman productos con valproato a que se inscriban en el registro norteamericano de mujeres embarazadas que toman medicamentos antiepilépticos (NAAED por sus siglas en inglés). Pueden llamar a la línea gratuita 1-888-233-2334. Para recibir información adicional sobre el registro, visite <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (información en inglés).
- Reporte eventos adversos relacionados a productos con valproato al programa MedWatch de la FDA usando la información en la sección “Contáctenos” en la parte inferior de esta página.

## Resumen de datos

El estudio NEAD incluyó a madres con epilepsia que estaban tomando uno de cuatro diferentes medicamentos antiepilépticos como monoterapia: lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, o productos con valproato.<sup>1,2</sup> El estudio comparó los resultados de exámenes de CI de niños de 6 años que habían sido expuestos a medicamentos antiepilépticos en útero. Se realizaron también evaluaciones cognitivas preliminares cuando los niños tenían 3 años y en otros momentos. Los niños expuestos a productos con valproato durante el embarazo tenían puntajes más bajos de CI a los 6 años, como se muestra en el recuadro de abajo, adaptado de Meador et al., en comparación con los niños con exposición prenatal a otros tratamientos de monoterapia con otros medicamentos antiepilépticos. Las diferencias entre el valproato y otros tratamientos de monoterapia son estadísticamente significativas.

Medicamento	Valproato	Carbamazepina	Lamotrigina	Fenitoína
Número de niños	62	94	100	55
CI promedio (95% IC)	97 (94-101)	105 (102-108)	108 (105-110)	108 (104-112)

Los CI promedio del grupo en general eran mayores en los niños cuyas madres reportaron uso de ácido fólico en la época de la concepción. Esta conclusión se debe interpretar con cautela y debe ser considerada preliminar porque el efecto del ácido fólico en la época de la concepción no fue

uno de los objetivos primarios del estudio, y la información acerca de su uso y dosis fue recogida posteriormente, en la época de la inscripción.

No se sabe si el momento de la exposición durante el embarazo influye en la severidad de los efectos cognitivos en niños. No se sabe si hay un periodo durante el embarazo en que se considere que hay menos riesgo de efectos cognitivos en los niños. Las mujeres en el estudio NEAD estuvieron expuestas a medicamentos antiepilépticos durante todo el embarazo.

Los resultados del estudio NEAD son similares a los de otros estudios epidemiológicos publicados que indican que los niños expuestos a valproato en útero tienen un menor CI que los niños expuestos a otro medicamento antiepiléptico en útero o a ningún medicamento antiepiléptico en útero.

Desde hace mucho tiempo se sabe que los productos con valproato aumentan el riesgo de serios defectos de nacimiento, en particular, defectos del tubo neural, como la espina bífida. Este riesgo ya se describe en detalle en las etiquetas del medicamento para los productos con valproato.

## Referencias

1. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013; 12 (3): 244-252.
2. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360:1597-605.
3. IMS, Total Patient Tracker (TPT). July 2009 – June 2012. Extracted February 2013.
4. Encuity Research, LLC., Physician Drug & Diagnosis Audit (PDDA) with Pain Panel. 2012. Extracted March 2013.

*La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov).*

## Información relacionada (en inglés)

- [FDA Drug Safety Communication: Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development](#)
- [Antiepileptic Drug Pregnancy Registry](#)
- [View and Print - FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children \(PDF - 104KB\)](#)
- [FDA warns pregnant women to not use certain migraine prevention medicines](#)

*Contáctenos*

**Para informar de un problema serio**

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

**Correo normal:** Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

**Enviar por correo a:** MedWatch 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857